

О. СУКМАНСЬКИЙ

**ПРІОНИ І ПРОБЛЕМА ЖИТТЯ НА ЗЕМЛІ**

*Проблема виникнення доклітинних форм життя на Землі оброста чималою кількістю наукових спекуляцій. Автор статті переконаний, що відкриття і дослідження пріонів — небезпечних білків з інфекційними та генетичними властивостями — можуть довести можливість передачі інформації від білка до нуклеїнових кислот, а також те, що пріони є одним із механізмів безсмертя. Це відповідно дасть новий поштовх сучасній теорії походження життя.*

Протягом другої половини ХХ століття в центрі наукових інтересів природознавства була молекулярна біологія. Досить згадати «подвійну спіраль» Уотсона і Крика, успіхи генної інженерії та клонування живих істот, повну характеристику генома людини. Однак наростання екологічних викликів, загроза ядерної катастрофи, неконтрольоване зростання чисельності населення слаборозвинених країн, руйнування озонового шару, потепління й інші глобальні проблеми дедалі більше повертають увагу природознавства та біології до загальнопланетарних проблем. Недарма сьогодні дослідники констатують зміну парадигми біології на межі двох століть [3]. І тут не можна не сказати, що видатним першопрохідцем глобального підходу, який ґрунтується на філософії космізму, був видатний вітчизняний учений, перший президент Академії наук України В.І. Вернадський, який створив учення про біогеохімічні цикли, біосферу та ноосферу. Згадані

вище зміни біосфери вже сьогодні ставлять питання про загрозу існуванню життя на планеті. Саме тому видатний океанолог Жак Ів Кусто вимагав прийняття «Декларації прав наступних поколінь».

В умовах можливої загрози існуванню життя на Землі особливої актуальності набуває проблема виникнення життя на нашій планеті. Зазначимо, що радянський біохімік А.І. Опарін ще в 20-х роках минулого століття розробив теорію походження життя на Землі шляхом еволюції сполук вуглецю, яка далі розвивалась і вдосконалювалась протягом кількох десятиліть [9]. Слід сказати, що сьогодні низка положень цієї теорії підтверджена експериментально шляхом абіогенного синтезу не тільки найпростіших сполук вуглецю та азоту (метан, ціан, аміак), але й вуглеводів, порфіринів, амінокислот і компонентів нуклеїнових кислот (азотисті основи) в умовах, що могли існувати на планеті Земля в період виникнення (зародження) життя [5]. Недарма основні положення

© СУКМАНСЬКИЙ Олег Іванович. Доктор медичних наук. Професор Одеського державного аграрного університету й Інституту стоматології АМН України (Одеса). 2008.

теорії А.І. Опаріна лягли в основу сучасної подвійної (двостадійної) теорії походження життя видатного американського вченого Ф. Дайсона [16], яка припускає, що спочатку синтезувалися лише амінокислоти та білки і виник метаболізм, а нуклеотиди і нуклеїнові кислоти з'явилися пізніше як продукти білкового метаболізму. Не менш важливим є і те, що розрахунки Ф. Дайсона на основі математичної моделі метаболізму сукупності молекул у коацерватах, існування яких припускає А.І. Опарін, підтвердили, що початкова неорганізована сукупність молекул далі переходить у фазу організованого молекулярного комплексу з механізмом білкового гомеостазу та зворотних зв'язків, які властиві живому.

Незважаючи на значні успіхи в розвитку теорії походження життя на Землі, у ній і сьогодні більше темних плям та спірних питань, ніж з'ясованих та експериментально підтверджених. Найважчими для сучасних теорій походження життя залишаються такі питання: 1) що виникло раніше — білки (пептиди) чи нуклеїнові кислоти; 2) якщо раніше виникли білки, то як вони могли відтворюватися (реплікуватися) без генетичного коду, записаного послідовністю нуклеотидів нуклеїнових кислот; 3) якщо спочатку виникли нуклеїнові кислоти, то як вони могли синтезуватися без ферментативної (каталітичної) активності білків.

Не вдаючись у деталі, як ці питання намагаються вирішувати сучасні теорії походження життя, хочу висловити думку, що деякі наукові припущення стосовно проблеми походження життя та його примітивних (доклітинних) форм можуть бути зроблені у зв'язку з відкриттям та дослідженням пріонів.

Пріони — це білки з інфекційними властивостями, що викликають невиліковні хвороби людини і тварин. Термін «пріон» (від англ. proteinaceous infectious particles — білкові інфекційні частинки) запропонував у 1982 р. американський учений С. Прусінер [20], якому в 1997 р. було присуджено

Нобелівську премію за «його піонерське відкриття цілком нового класу хвороботворних агентів і з'ясування основних принципів способу їхньої дії». Пріони за багатьма властивостями нагадують віруси, але відрізняються від них та інших патогенів відсутністю генома (ДНК чи РНК). Як і віруси, вони проходять крізь бактеріальні фільтри, не розмножуються на неживих живильних середовищах, але відтворюються чи персистують (зберігаються) в організмі сприйнятливих тварин або людини, а також у культурі тканин і клітин. За хімічною будовою вони є білковими частинками, точніше — сіалоглікопротеїдами. Молекулярна маса пріонних білків становить 27–30 кДа, що в сотні разів менше від найменших з відомих вірусів [4,11,19,21].

Пріонні хвороби характеризуються переважним ураженням центральної нервової системи (губкоподібна енцефалопатія). У людей це хвороба Крейтцфельда-Якоба (ХКЯ), синдром Герстманна-Штройсслера-Шейнкера, куру, аміотрофічний лейкоспонгіоз, хвороба Альперса, фатальна інсомнія та пріон-асоційований міозит із включеннями. У тварин — скрепі (вівці, кози), спонгіоформна (губкоподібна) енцефалопатія великої рогатої худоби, виснажлива хвороба оленів і лосів, трансмісивна енцефалопатія норок, губкоподібна енцефалопатія котів, зоопаркових котятчих та копитних [2,10,11,13,19]. Особливу тривогу людства викликав спалах епізоотії губкоподібної енцефалопатії («коров'ячого сказу») у Великій Британії в середині 80-х років минулого століття та поширення цієї хвороби на людей (новий варіант ХКЯ) [2,4,10,11,14].

Предмет дослідження в запропонованій статті — загальнобіологічні проблеми, що постають у зв'язку з відкриттям пріонів та пріонних захворювань. Перша з них — як можуть відтворюватися білкові інфекційні частинки, що не містять нуклеїнових кислот, тобто не несуть генетичної інформації? Існує кілька гіпотез щодо цього, але найбільш доведеною сьогодні вважають гіпотезу С. Пру-

сінера [21], який припустив, що нормальний пріонний білок перетворюється в патогенний під дією останнього. Припускають, що патогенна ізоформа білка утворює гетеродимер з нормальною і шляхом білково-білкової взаємодії перетворює її в патогенну. Таким чином, ідеться не про генетичне відтворення, а про посттрансляційний процес — конформаційну перебудову. Крім «гетеродимерної», існує «полімеризаційна» модель (гіпотеза) конформаційної перебудови нормального пріонного білка в патогенний, яка теж базується на білково-білковій взаємодії і пояснює утворення патогенним пріонним білком фібрилярних чи паличкоподібних агрегатів (амілоїдні бляшки) [12]. Правильність таких гіпотез підтверджується тим, що у трансгенних мишей, позбавлених нормального пріонного білка, зараження патогенними пріонами не викликає захворювання [15, 22]. Крім того, перетворення нормального пріонного білка в патогенний під час контакту з останнім показано і в прямих дослідженнях *in vitro* [21]. Цей процес може відбуватися без мутацій, тобто без зміни послідовності амінокислот у молекулі пріонного білка, шляхом конформації спіралеподібної  $\alpha$ -структури в щільну складчасту  $\beta$ -структуру [4, 21]. При цьому патогенний білок набуває високої стійкості до протеолізу і відкладається у вигляді амілоїдних бляшок (палички чи фібрили діаметром від 10 нм). Слід зауважити, що відкриття шаперонів повністю підтвердило можливість зміни третинної будови білків без зміни послідовності амінокислот (мутацій) унаслідок порушення фолдингу білкових молекул. У зв'язку з цим у науку введено поняття «конформаційних хвороб», до яких віднесено і пріонні захворювання (разом з іншими нейродегенеративними тощо) [8,10].

Крім цього, описано більш як 20 мутацій пріонного білка (у людини та різних тварин він складається з більш як 250 амінокислот), що сприяють його патогенній трансформації при спадкових формах пріонних захворювань. Однак слід зазначити, що всі пріонні хвороби (спорадичні, спадкові і виклика-

ні зараженням) далі можуть поширюватися шляхом зараження, найчастіше ятрогенного (пересадження твердої мозкової оболонки чи рогівки, застосування гормону росту з людських гіпофізів тощо) [10,11,13].

Загальнобіологічне значення явища пріонів стало зрозумілим особливо після відкриття пріоноподібних білків у нижчих еукаріотів-дріжджів та міцелярних грибів [6, 12, 18, 21]. У цих організмів виявлено білкові детермінанти, що спадкуються нехромосомно, без зв'язку з генетичним кодом, унаслідок білково-білкової взаємодії. Характерно, що ці білки нижчих організмів також утворюються *in vitro* шляхом конформаційних змін і здатні формувати *in vitro* фібрилярні структури, подібні до амілоїду [12]. Однак якщо у ссавців пріони й амілоїдні білки звичайно асоціюються з важкими хворобами, то в дріжджів і гриба *Podospora* спадкове переключення активності білків, викликане їхнім переходом у пріонний стан, скоріш за все має адаптивне значення [12].

Таким чином, пріони — білки, що мають як інфекційні, так і генетичні властивості. У зв'язку з цим можна висловити припущення, що під час виникнення первинних доклітинних форм життя (метаболізму) певні білки, за відсутності коду нуклеїнових кислот, могли брати участь у реплікації (відтворенні) подібних до себе білкових молекул. Хрестоматійне для сучасної науки уявлення про передачу інформації для синтезу білка шляхом ДНК  $\rightarrow$  РНК  $\rightarrow$  білок уже істотно доповнене відкриттям ревертази (зворотної транскриптази), яке довело можливість зворотної передачі інформації від РНК до ДНК. Висловлю крамольну для сучасної науки думку, що подальші дослідження доведуть не тільки можливість передачі інформації від білка до білка (приклад — пріони), але й від білка до нуклеїнових кислот. На підтвердження такої думки свідчать відомі у фаховому середовищі дослідження про більш швидке навчання тварин, яким вводили екстракти мозкової тканини вже навчених тварин, та сучасні дані про роль біл-

кових молекул інформації в діяльності центральної нервової системи. Відкриття генетичного коду нуклеїнових кислот поставило під сумнів «інструктивну» теорію імунітету Л. Полінга [17], яка відводила антигену (білку) активну роль у передачі інформації для продукції антитіл, і привело до створення клонально-селекційної теорії [1], яка відводить антигену лише пасивну роль — запуск уже готового механізму. Але не всі факти сучасної імунології вкладаються в клонально-селекційну теорію, тому поки що не слід повністю відкидати інструктивні механізми. На підтвердження інструктивних і преформістських поглядів свідчать дані Д. Кеньона і Г. Стейнмана [5] про «біохімічну приреченість» та відкриття мобільних генетичних елементів, які беруть участь в утворенні антитіл і нових рас мікроорганізмів, стійких до антибіотиків.

Друга важлива особливість пріонних та пріоноподібних білків із переважанням щільної  $\beta$ -структури — їхня висока стійкість до дії протеаз, а також висока резистентність проти термічних, променевих та хімічних чинників, які вбивають чи інактивують інші патогени. Повертаючись до проблем виникнення первинного метаболізму та доклітинних форм життя, слід висловити припущення про те, що подібна стійкість могла слугувати важливим чинником збереження і виживання в конкуренції з іншими білковими молекулами. Звертаючи увагу на такі властивості пріонів, автор цієї статті ще в огляді, надрукованому в 2001 р. [11], висловив припущення про те, що «пріони, як і протоонкогени, є одним із механізмів імортальності (безсмертя)». Ця гіпотеза несподівано знайшла підтвердження в дослідженнях Нобелівського лауреата Д. Гайдушека (цит. за [10]), який одержав фантастичні дані про те, що мозкова тканина, заражена пріонами, після обвуглювання при 600 °C зберігає інфекційні властивості. Якщо дані про збереження інформації стосовно структури білка в «неорганічній матриці» будуть підтверджені, вони можуть

істотно вплинути на наші погляди щодо походження життя на планеті.

Ще одна проблема, яку не можна обминути, обговорюючи походження первинних форм життя, стосується можливості зародження їх у сучасних умовах, які різьчуться відрізняються не тільки щодо кліматичних чинників у широкому розумінні (температура, електричні розряди, хімічний склад первинного океану та атмосфери тощо), але й тим, що первинні білкові молекули будуть беззахисними перед високоорганізованими клітинними організмами. Відомо, що дослідження Л. Пастера недвозначно відкинули можливість спонтанного зародження життя в сучасних умовах [5], але відкинули лише новоутворення складних клітинних істот — мікроорганізмів — і не могли довести чи спростувати синтез поза клітинами білків чи компонентів нуклеїнових кислот, які потім утилізуються клітинними організмами. Відомо, що в 40–50-х роках минулого століття до цього питання повернулася О.Б. Лепешинська [7], яка своїми дослідженнями доводила існування позаклітинної живої речовини, з якої далі утворюються клітини в сучасних умовах. Попри жорстку партійно-ідеологічну та репресивно-адміністративну підтримку вчення О.Б. Лепешинської у СРСР, його, врешті, відкинули як таке, що не знайшло наукового підтвердження і базувалося на методичних помилках та артефактах. Навряд чи хтось наважиться сьогодні повернутися до цього вчення в його примітивній формі 40–50-х років, але дозволю собі висловити суперечливу думку, що відкриття протоонкогенів, пріонів і ще багато чого невідомого нам сьогодні поверне науку до дослідження цього питання на новому методичному рівні. Аргументом на користь можливого існування доклітинних форм життя в сучасних умовах може слугувати той факт, що ускладнення організмів у процесі еволюції не призвело до повного знищення найпростіших клітинних форм життя, а лише змінило їхню роль і місце в біосфері. Хіба можна сьогодні уявити кругообіг

органічних і не тільки органічних речовин без прокаріотів-мікроорганізмів? А відомі сьогодні віруси фактично є редукованою доклітинною формою життя, пристосованою до існування складніших організмів. Думки про те, що віруси можуть походити зі складніших організмів (навіяні відкриттям протоонкогенів), навряд чи продуктивні.

Підсумовуючи, зазначимо, що із відкриттям пріонів (інфекційних білків хребетних тварин) та пріоноподібних білків з генетичними властивостями нижчих еукаріотів постало питання про перегляд низки основних положень біології та генетики і з'явилися нові підходи до розв'язання проблеми походження (виникнення) життя на Землі.

1. Бернет Ф. Целостность организма и иммунитет. Перев.с англ. — М.: Мир,1964. — 184 с.
2. Влізко В.В., Вербицький П.І. Взаємозв'язок між трансмісивними спонгіоформними енцефалопатіями тварин та людини // Медична хімія. — 2007. — Т.9. — №2. — С.107—111.
3. Заварзин Г.А. Смена парадигмы в биологии // Вестник РАН. — 1995. — Т.65. — №1. — С. 8—23.
4. Кемпбелл П.Н. Коров'яча губкоподібна енцефалопатія — «сказ корів» // Биополимеры и клетка. — 1999. — Т.15. — №2. — С.93—102.
5. Кеньон Д., Стейнман Г. Биохимическое предопределение. Перев. с англ. / Под ред. А.И. Опарина. — М.: Мир,1972. — 336 с.
6. Комар А.А., Мелкий Р., Кюлани К. Дрожжевой пріон [URE3]: от генетики до биохимии. Мини-обзор // Биохимия. — 1999. — Т.64. — №12. — С.1659—1667.
7. Лепешинская О.Б. Развитие жизненных процессов в доклеточном периоде. — М.: АН СССР, 1952. — 301 с.
8. Маркосян К.А., Курганов Б.И. Фолдинг, неправильный фолдинг и агрегация белков, образование телец включения и агресом. Обзор // Биохимия. — 2004. — Т. 69. — №9. — С. 1196—1212.
9. Опарин А.И. Возникновение жизни на Земле. Изд. 3-е. — М.: АН СССР,1957. — 458 с.
10. Покровский В.И., Киселев О.И., Черкасский Б.Л. Прионы и прионные болезни. — М.: Изд-во РАМН, 2004. — 384 с.
11. Сукманський О.І. Пріони — новий вид збудника смертельних хвороб людини і тварин // Вісник стоматології. — 2001. — №2. — С.71—74.
12. Тер-Аванесян М.Д., Кушищев В.В. Прионы: инфекционные белки с генетическими свойствами //

Биохимия. — 1999. — Т.64. — №12. — С. 1638—1647.

13. Шлопов В.Г. Прионовые инфекции: медико-социальные и экологические проблемы. — К.: КИТИС, 2000. — 162 с.
14. Bosque P.J. Bovine spongiform encephalopathy, chronic wasting disease, scrapie and the threat to humans from prion disease epizootics // Cur. Neurol. Neurosci.Rep.(USA). — 2002. — V. 2. — N 6. — P. 488—495.
15. Bueler H.J. Mice devoid of PrP are resistant to scrapie // Cell. — 1993. — V. 73. — P. 1339—1347.
16. Dyson F. Origins of life. — Cambridge: Cambridge Univ. Press,1999. — 100 p.
17. Pauling L. A theory of the structure and process of a formation of antibodies / J. Amer. Chem.Soc. — 1940. — V. 62. — P. 2643—2657.
18. Paushkin S.V. In vitro propagation of the prion like state of yeast Sup 35 protein // Science. — 1997. — V. 277. — P.381—383.
19. Popovici V. Transmissible spongiform encephalopathies: molecular mechanisms involved in aetiopathogenesis // Stud. Res. Vet. Med. (Bucharest). — 1997. — V.5. — P. 1—14.
20. Prusiner S.B. Novel proteinaceous infectious particles cause scrapie // Science. — 1982. — V. 216. — P.136—144.
21. Prusiner S.B. The prion diseases // Sci. Amer. — 1995. — V. 272. — N 1. — P. 48—57.
22. Weissmann C. Molecular biology of transmissible spongiform encephalopathies // FEBS Lett. — 1996. — V. 389. — N 1. — P. 3—11.

О. Сукманський

## ПРІОНИ І ПРОБЛЕМА ЖИТТЯ НА ЗЕМЛІ

### Резюме

Відкриття пріонів і пріоноподібних білків з генетичними властивостями нижчих еукаріотів ставить питання про перегляд деяких основних тверджень біології та генетики і може сприяти розв'язанню низки фундаментальних проблем, зокрема проблеми походження життя на Землі.

O. Sukmanskyy

## PRIONS AND THE PROBLEM OF LIFE ON THE PLANET EARTH

### Summary

The discovery of prions and prion-like proteins with genetic properties of the lowest eukaryotes puts the question about some basic biology and genetics tenets revision and can facilitate resolution of a number fundamental problems, in particular, the problem of life origins on the Earth.